

SERUM-DIGOXINSPIEGEL,
HERZRHYTHMUSSTÖRUNGEN,
SERUM- UND
INTRAERYTHROCYTÄRE ELEKTROLYTE
SOWIE HARNPFLICHTIGE SUBSTANZEN
IN DER FRÜHPHASE NACH OPERATIONEN
MIT DER HERZ-LUNGEN-MASCHINE

Josef Hertreiter

1978



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41549025_0062

Aus der Herzchirurgischen Klinik der Universität München
Direktor: Prof. Dr. med. W. Klinner

SERUM-DIGOXINSPIEGEL, HERZRHYTHMUSSTÖRUNGEN,
SERUM- UND INTRAERYTHROCYTÄRE ELEKTROLYTE
SOWIE HARNPFLICHTIGE SUBSTANZEN IN DER FRÜH-
PHASE NACH OPERATIONEN MIT DER HERZ-LUNGEN-
MASCHINE.

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
an der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Josef Hertreiter

aus
München

Jahr
1978

Mit Genehmigung des Fachbereiches Medizin
der Universität München

Berichterstatter: Prof.Dr.med.L.BRUNNER
Mitberichterstatter: Prof.Dr.med.W.KLINNER
Dekan: Prof.Dr.med.W.SPANN

Tag der mündlichen Prüfung: 30.5.1978



MEINEN ELTERN GEWIDMET

1	Einleitung	1
2	Der Vater	2
3	Die Mutter	3
4	Die Kindheit	4
5	Die Jugend	5
6	Die Ehe	6
7	Die Familie	7
8	Die Erziehung	8
9	Die Arbeit	9
10	Die Freizeit	10
11	Die Krankheit	11
12	Die Alter	12
13	Die Tode	13
14	Die Erinnerung	14
15	Die Dankbarkeit	15
16	Die Liebe	16
17	Die Hoffnung	17
18	Die Geduld	18
19	Die Vergebung	19
20	Die Gnade	20
21	Die Barmherzigkeit	21
22	Die Güte	22
23	Die Sanftmut	23
24	Die Friedfertigkeit	24
25	Die Keuschheit	25
26	Die Frömmigkeit	26
27	Die Frömmigkeit	27
28	Die Frömmigkeit	28
29	Die Frömmigkeit	29
30	Die Frömmigkeit	30
31	Die Frömmigkeit	31
32	Die Frömmigkeit	32
33	Die Frömmigkeit	33
34	Die Frömmigkeit	34
35	Die Frömmigkeit	35
36	Die Frömmigkeit	36
37	Die Frömmigkeit	37
38	Die Frömmigkeit	38
39	Die Frömmigkeit	39
40	Die Frömmigkeit	40
41	Die Frömmigkeit	41
42	Die Frömmigkeit	42
43	Die Frömmigkeit	43
44	Die Frömmigkeit	44
45	Die Frömmigkeit	45
46	Die Frömmigkeit	46
47	Die Frömmigkeit	47
48	Die Frömmigkeit	48
49	Die Frömmigkeit	49
50	Die Frömmigkeit	50

Inhaltsübersicht

	Seite
Einleitung	1
Patientengut	2
1.1 Testgruppe	2
Tabelle 1	3
Tabelle 2	4
1.2 Kontrollgruppe	5
Tabelle 3	6
Methodik	7
1.1 Erfassung von Rhythmusstörungen und EKG-Schreibung	7
1.2 Laborchemische Untersuchungen	8
1.2.1 Serumelektrolyte	8
1.2.2 Kreatinin, Harnstoff	8
1.2.3 Intraerythrocytäres Kalium	9
1.2.4 Blutgase	9
1.2.5 Serumdigoxin	9
1.3 Messungen in der Kontrollgruppe	10
Statistische Auswertung	11
Ergebnisse	12
1.1 Herzrhythmusstörungen	12
Tabelle 4	13
1.2 Serumdigoxinspiegel	14
1.2.1 Testgruppe	14
1.2.2 Kontrollgruppe	15
Tabelle 5	16
Tabelle 6	17
Graphische Darstellung Serumdigoxinspiegel:	
Testgruppe	18
Kontrollgruppe	19
1.3 Elektrolyte	20
1.3.1 Serumkalium	20
1.3.2 Intraerythrocytäres Kalium	20
1.3.3 Serumnatrium	20
1.3.4 Serumcalcium	21

5.3.5	Serummagnesium	21
	Tabelle 7	
	Elektrolytwerte	22
	Harnfixa	22a
	Graphische Darstellung Serumelektrolyte	23
	Graphische Darstellung intraerythrocytäres Kalium	24
	Graphische Darstellung Serummagnesium	25
5.4	Harnpflichtige Substanzen	26
5.5	Blutgase	26
	Graphische Darstellung (Harnpflichtige Substanzen)	27
	Tabelle 8	28
6.	Diskussion	29
6.1	Zuordnung der Patienten	29
6.2	Arrhythmien nach Operationen mit EKZ	29
6.3	Serumdigoxinspiegel nach Operationen mit EKZ	32
6.4	Serumelektrolyte und intraerythro- cytäres Kalium nach Operationen mit EKZ	35
6.5	Blutgase nach Operationen mit EKZ	37
7.	Zusammenfassung	

1. Einleitung:

Die Phase unmittelbar nach Operationen mit der Herz-Lungen-Maschine ist von entscheidender Bedeutung für den Langzeiterfolg dieser Eingriffe. Vielfältige Komplikationen, vor allem Herzrhythmusstörungen, treten auf. Die Beurteilung und Behandlung wird durch die sich ständig ändernde Situation erheblich erschwert (1, 46). Herzrhythmusstörungen können eine Therapie mit Digitalis erforderlich machen, sie können aber auch Folge der vorangegangenen Digitalisierung sein. In der Literatur gibt es hierüber sehr unterschiedliche Meinungen. Tierexperimentell wurde nach extrakorporaler Zirkulation (EKZ) sowohl eine verminderte, als auch eine erhöhte Glykosidtoleranz festgestellt (7, 37). In klinischen Berichten wird in der Mehrzahl von einer verminderten Toleranz gegenüber Glykosiden oder von einer Freisetzung von Digitalis aus Gewebsspeichern in der Periode nach kardiopulmonalem Bypass berichtet (2, 10, 11, 18, 27, 40). Daneben wurden Veränderungen der Elektrolyte, des Säure-Basenhaushaltes, der Blutgase und der Nierenfunktion mit den postoperativen Herzrhythmusstörungen und den Veränderungen des Digitalisierungszustandes in Zusammenhang gebracht (4, 36, 55, 56).

Für die vorliegende Arbeit wurden an Patienten, die mit Hilfe der Herz-Lungen-Maschine operiert wurden, prä-operativ und bis 48 Stunden post-operativ folgende Parameter gemessen: Serumdigoxin, Kreatinin, Harnstoff, Serumnatrium, -kalium, -magnesium, -calcium, intraerythrocytäres Kalium, Sauerstoffpartialdruck, Sauerstoffsättigung, pH, Kohlendioxidpartialdruck, Bicarbonat und Basenexzeß. Im gleichen Zeitraum wurden auftretende Arrhythmien fortlaufend registriert.

Ziel unserer Untersuchungen war, eine Analyse der postoperativen Periode, um eventuell Anregungen zur Verbesserung der Behandlung während dieser Phase zu geben.

2. Patientengut.

2.1 Testgruppe:

Diese Untersuchung wurde an elf nicht selektierten erwachsenen Patienten durchgeführt, die an der Herzchirurgischen Klinik der Universität München einer Routineoperation mit Hilfe der extrakorporalen Zirkulation unterzogen wurden. Es handelt sich um vier weibliche und sieben männliche Patienten im Alter von 36 - 60 Jahren (im Mittel 50,4 Jahre). Sie litten mit Ausnahme eines Mannes mit Vorhofseptumdefekt an erworbenen Herzfehlern mit dem durchschnittlichen funktionellen Schweregrad III - IV nach New York Heart Association (NYHA). Im einzelnen handelte es sich um vier Patienten mit Mitralklappenstenose, vier Aortenklappenstenosen, zwei koronaren Herzkrankheiten sowie einem mit einem Vorhofseptumdefekt.

Die mit Hilfe der EKZ durchgeführten Eingriffe gliedern sich folgendermaßen auf: Mitralklappenersatz (3), Mitralkommissurotomie (1), Aortenklappenersatz (4), Aorto-koronarer Bypass mit Vena-saphena-magna-Transplantat (2), Verschluss des Vorhofseptumdefekts mit direkter Naht (1). Bei allen Patienten wurde die gleiche Herz-Lungen-Maschine (Weißenhafer-HLM) mit einem BENTLEY-TEMPROL-Bubble-Oxygenator benutzt. Die Maschine wurde in der überwiegenden Mehrzahl mit Blut (1 x Hämodilution) gefüllt. Die Körpertemperatur der Patienten während der Operation wurde zeitweise auf 32 bis 28 Grad gesenkt. Neben der Bypasszeit und der Aortenabklemmzeit wurden die postoperative Volumenzufuhr (Plasma und Vollblut) sowie die Flüssigkeitszufuhr während der ersten 48 postoperativen Stunden quantitativ festgehalten.

Tabelle 1 enthält nähere Einzelheiten zu den genannten Punkten.

Zehn Patienten hatten präoperativ eine orale Dauerbehandlung mit Digoxin oder einem Digoxinderivat. Ein Patient war präoperativ nicht digitalisiert. Die frühe postoperative Behandlung erfolgte intravenös in Abhängigkeit vom Bedarf. Das Glykosid wurde mindestens 24 Stunden vor der Operation abgesetzt.

Nähere Angaben zu diesem Punkt enthält Tabelle 2.

Tabelle 1: Patientendaten, Diagnosen, operationstechnische Daten.

Fall	Geschl.	Alter	Gewicht	Größe	Diagnose	Schweregrad NYHA (I-IV)	OP-Meth.	Byp.-Zeit (min.)	Ao. abkl. (min.)	post-OP Flussigk.- Zuf. (ml)+	Vol.-Zuf. post-OP (ml)+	Drain. verl. (ml)+
1	W	45	51,7	153	Komb.Mit- ralvitium	III-IV	Mitr.kl. ers.	74	33	3565	1000	470
2	W	56	47,0	142	Mitral- stenose	III	Kommissu- rotomie	32	15	2600	1250	440
3	W	36	59,5	158	Mitralste- nose + ins.	II-III	Mitr.kl. ers.	89	25	3300	1800	915
4	M	60	63,0	162	Komb.Mit- ralvitium	III	Mitr.kl. ers.	67	15	3555	1950	600
5	M	59	76,0	178	Komb.Aor- tentivium	III	Aort.kl. ers.	60	46	5000	1100	460
6	W	56	58,0	162	Aortenste- nose + ASD	III	Aort.kl. ers.	41	28	2800	1100	385
7	M	47	62,0	166	Aortenins.	III-IV	Aort.kl. ers.	42	30	3400	2550	885
8	M	57	68,0	173	Komb.Aor- tentivium	III	Aort.kl. ers.	53	43	3500	2050	750
9	M	51	87,0	172	koronare Herzerkrankg.	III	Aort.-Kor. Bypass	65	23	3700	2000	1805
10	M	47	87,0	175	koronare Herzerkrankg.	III	Aort.-Kor. Bypass	78	32	4300	1750	395
11	M	45	67,0	168	Vorhofseip- tumdefekt	II	dir.Naht	31	--	3500	1350	460

+ während der ersten 48 Stunden

Tabelle 2: Prä- und postoperative Digitalismedikation von Testgruppe und Kontrollgruppe.

Fall	Digitalis präoperativ	Digitalis am OP-Tag	1.Tag postoperativ	2. Tag postoperativ
<u>Testgruppe:</u>				
1	2 x 0,1 mg β-Acetyldigoxin	---	1 x 0,125 mg Digoxin i.v.	1 x 0,125 mg Digoxin i.v.
2	1 x 0,125 mg Digoxin	1 x 0,125 mg Digoxin i.v.	2 x 0,125 mg Digoxin i.v.	1 x 0,125 mg Digoxin i.v.
3	3 x 0,125 mg Digoxin	1 x 0,125 mg Digoxin i.v.	1 x 0,125 mg Digoxin i.v.	1 x 0,125 mg Digoxin i.v.
4	2 x 0,2 mg β-Acetyldigoxin	1 x 0,125 mg Digoxin i.v.	2 x 0,125 mg Digoxin i.v.	1 x 0,125 mg Digoxin i.v.
5	3 x 0,125 mg Digoxin	2 x 0,125 mg Digoxin i.v.	2 x 0,125 mg Digoxin i.v.	1 x 0,125 mg Digoxin i.v.
6	3 x 0,125 mg Digoxin	1 x 0,125 mg Digoxin i.v.	2 x 0,125 mg Digoxin i.v.	1 x 0,125 mg Digoxin i.v.
7	2 x 0,2 mg β-Acetyldigoxin	---	2 x 0,125 mg Digoxin i.v.	1 x 0,125 mg Digoxin i.v.
8	3 x 0,125 mg Digoxin	---	2 x 0,125 mg Digoxin i.v.	1 x 0,125 mg Digoxin i.v.
9	---	1 x 0,125 mg Digoxin i.v.	2 x 0,125 mg Digoxin i.v.	3 x 0,125 mg Digoxin i.v.
10	2 x 0,25 mg Digoxin	---	---	---
11	3 x 0,1 mg β-Methyl-Digoxin	1 x 0,125 mg Digoxin i.v.	2 x 0,125 mg Digoxin i.v.	1 x 0,125 mg Digoxin i.v.
<u>Kontrollgruppe:</u>				
1	2 x 0,2 mg β-Acetyldigoxin	1 x 0,125 mg Digoxin i.v.	---	---
2	2 x 0,125 mg Digoxin	---	---	---
3	2 x 0,1 mg β-Methyl-Digoxin	1 x 0,125 mg Digoxin i.v.	---	---
4	2 x 0,25 mg Digoxin	1 x 0,125 mg Digoxin i.v.	---	---

2.2 Kontrollgruppe:

Als Kontrollgruppe diente ein Kollektiv von vier erwachsenen Patienten im Alter von 34 - 61 Jahren, die an der Herzchirurgischen Klinik ohne Einsatz der EKZ operiert wurden.

Nähere Angaben über die Patienten dieser Gruppe enthalten die Tabellen 2 und 3.

Tabelle 3: Kontrollgruppe

Fall	Geschlecht	Alter	Gewicht	Größe	Diagnose	Schweregrad
1	W	34	44	150	Mitr.sten.	II-III
2	M	48	70	167	Perikarditis constr.	II-III
3	W	56	54	163	Mitr.sten.	II-III
4	W	61	70	165	Perikarditis constr.	II-III

3. Methodik

3.1 Erfassung von Rhythmusstörungen und EKG-Schreibung:

Die meisten Autoren, die sich mit der Problematik der postoperativen Arrhythmien befaßten, wiesen auf die Schwierigkeiten hin, die bei der lückenlosen Erfassung dieser Störungen über einen längeren Zeitraum auftraten.

Wir bedienten uns einer Anlage der Firma Simonson & Weel, die aus zwei Teilen bestand:

- 1) EKG-Arrhythmie-Computer EAC 804
- 2) Arrhythmie Recorder System ARS 804⁺)

Das Arbeitsprinzip dieser Anlage wird im folgenden beschrieben (nach S & W publication, lecture on ECG arrhythmia computer technic; Asger, Pedersen e.a.: Automativ OL-Line analysis of Cardiac Arrhythmias; Lecture 6th World Congress of Cardiology, London, 6 - 12 sept. 1970):

Der Computer unterscheidet zwischen abnormalen und normalen EKG-Komplexen und gibt über das Recorder System eine kontinuierliche Registrierung.

Schaltung: Das geweitete EKG durchläuft zunächst einen QRS-Detektor. Eine weitere Analyse des Signals erfolgt nur, wenn dieser Detektor durch eine eingehende R- oder Q-Welle getriggert wird. Über Amplify-Filter erfolgt eine komplette Ausschaltung von Muskelpotentialen und anderen Interferenzen. Das gefilterte EKG-Signal durchläuft dann nacheinander drei verschiedene weitere Detektoren:

- a) Zunächst den R-R-Intervall-Detektor, der Impulse aussendet, wenn sich das R-R-Intervall um mehr als $\pm 20\%$ vom Referenzwert im Speicher unterscheidet.
- b) Als zweiter wird der Detektor für abnormale Weite durchlaufen, der Impulse aussendet, wenn sich die Weite der R-Welle um mehr als $\pm 20\%$ vom gespeicherten Wert unterscheidet.

⁺) Der Fa. Gruber KG, München, sei für die freundliche Überlassung gedankt.

c) Der dritte Detektor mißt die Fläche des QRST-Intervalls, d.h., das Integral der korrigierten Abweichung von der Basislinie während einer Periode von 300 msec vom Beginn der R-Welle aus. Impulsaussendung erfolgt ebenfalls bei einer Differenz von mehr als $\pm 20\%$ vom Speicherwert.

Der Wert, mit dem jeder der drei Parameter ständig verglichen wird, ist zu Beginn der Beobachtungsperiode als repräsentativ für den jeweiligen Patienten und den in Frage kommenden Zeitraum in die Speichereinheit eingegeben worden. Die Toleranzgrenze von $\pm 20\%$ wird nach praktischen Gesichtspunkten gewählt und kann verändert werden.

Der Intervall-Detektor arbeitet nach einem dynamischen Prinzip und toleriert langsame Veränderungen der Herzfrequenz. Eine plötzliche Veränderung der Frequenz wird dagegen als abnormal betrachtet, bis vier Komplexe in Serie mit der neuen Frequenz und normaler Weite und Fläche erscheinen.

Eine eigene Prüfung der Verlässlichkeit des Systems erfolgte nicht.

3.2 Laborchemische Untersuchungen:

Sämtliche Untersuchungen wurden mindestens einmal in der präoperativen Phase sowie zu Beginn, während und am Ende der EKZ und postoperativ in der 6., 12., 18., 24. und 48. Stunde durchgeführt.

3.2.1 Die Serumelektrolyte Natrium und Kalium wurden flammphotometrisch (Fa. IMA, Gießen, Modell 450), Magnesium und Calcium mit Hilfe eines Atomabsorptionsspektrophotometers (Fa. IMA, Gießen, Modell 240) bestimmt.

3.2.2 Die Jaffe'sche Reaktion mit Fullererde diente als Standardmethode für das Serum-Kreatinin, der Harnstoff wurde als Diacetylmonoxim im Autoanalyser (Fa. Technicon) bestimmt.

- 3.2.3 Die intraerythrocytären Kaliumwerte wurden nach Hämolyse von Vollblut im Vergleich zu den Serum-Kalium-Werten unter Einbeziehung des Hämatokrits errechnet.
- 3.2.4 Die Bestimmung von Sauerstoff- und CO_2 -Partial-Druck und pH im arteriellen Blut erfolgte mit dem AVL-Gascheck. Aus dem Nomogramm nach G. Thews und K. Harnoncourt wurden die Sauerstoffsättigung, Bikarbonat und Basenexzeß abgeleitet.

3.2.5 Bestimmung des Serumdigoxinspiegels:

Der Mindestabstand der letzten Medikation zur nächsten Serumglykosidbestimmung betrug vier Stunden. Zur Bestimmung des Serumdigoxinspiegels wurde ein eigener Doppel-Antikörper-Radioimmunoassay herangezogen.

Das nach Zentrifugation gewonnene Serum wurde sofort bei -20°C eingefroren. Die Proben der einzelnen Patienten wurden in einer Serie als Dreifachbestimmungen untersucht. Als "heiße" Substanz wurde ein kommerziell erhältliches Jod-125-Digoxigeninprodukt (Fa. Schwarz & Mann, Frankfurt/Main) benutzt.

Die Besonderheit des Doppel-Antikörper-Radioimmunoassays besteht in dem Verfahren zur Trennung von gebundenem und freiem markiertem Digoxin. Nach beendeter Reaktion zwischen Antigen und spezifischem Antikörper wird dem Reaktionsgemisch eine ausgetestete Menge einer zweiten Antiserumverdünnung zugefügt, die den spezifischen Antikörper und daran gebundenes Antigen aus der Lösung ausfällt. Der sogenannte zweite Antikörper ist generell gegen Gamma-Globuline einer bestimmten Tierspezies gerichtet. In unserem Fall stammte der spezifische Antikörper von Kaninchen, so daß der zweite (= präzipitierende) Antikörper gegen Kaninchengammaglobulin gerichtet sein mußte. Wir verwendeten einen vom Esel stammenden, kommerziell erhältlichen Antikörper (Fa. Wellhan, Freiburg/Brsg.). Der gebildete Niederschlag, der den gebundenen Digoxinanteil enthielt, wurde durch Filtration aus dem Reaktionsgemisch getrennt.

Die radioaktiven Impulse wurden im Tracerlab GAMMAGUARD 150 SPECTROMATIC gezählt.

Die Empfindlichkeit dieses Radioimmunoassays ist ausgezeichnet, die Kreuzreaktivität mit Steroiden minimal. Die Standardabweichung beträgt im niedrigen Bereich (bis 1,0 ng/ml) 0,04 ng/ml bei 57 getrennten Bestimmungen; im höheren Bereich (über 2,0 ng/ml) liegt sie bei 0,32 ng/ml bei 43 Bestimmungen.

3.3 Kontrollgruppe:

Bei diesen Patienten wurden lediglich die Digoxinspiegel vor, während und nach der extrakorporalen Zirkulation sowie 6, 12, 18 und 24 Stunden nach der Operation bestimmt.

4. Statistik.

Die statistische Auswertung sämtlicher Daten erfolgte mit Hilfe des Wilcoxon-Rang-Tests und des t-Tests für normalverteilte Werte. Unterschiede wurden als statistisch signifikant angesehen, wenn $p = 0,05$ bzw. $p < 0,05$ war (im einseitigen Wilcoxon-Test).

5. Ergebnisse

5.1 Herzrhythmusstörungen:

Während der ersten 48 Stunden wurden bei sieben der elf Patienten Episoden mit Herzrhythmusstörungen festgestellt (Gruppe A).

Alter und Gewicht der Patienten der Gruppe A (n = 7) unterscheiden sich nicht wesentlich von der Vergleichsgruppe B (n = 4, ohne Rhythmusstörungen). (Alter: A = 51,8 Jahre, B = 49 Jahre; Gewicht: A = 65,6 kg, B = 67,1 kg).

Zur Gruppe A gehörten drei Frauen, zu Gruppe B eine Frau. In Gruppe A finden sich drei Mitralvitien, zwei Aortenvitien, eine koronare Herzerkrankung, ein Vorhofseptumdefekt; in Gruppe B ein Mitralvitium, zwei Aortenvitien, eine koronare Herzerkrankung. Die Mehrzahl der Patienten war bei beiden Gruppen präoperativ im funktionellen Schweregrad III - IV (Mittel III).

Aus der Vorgeschichte waren bei zwei Patienten der Gruppe A Rhythmusstörungen bekannt (1 x absolute Arrhythmie, 1 x a-vv Leitungsverzögerung); in der Gruppe B ebenfalls bei zwei Patienten (1 x absolute Arrhythmie, 1 x Sinustachykardie, s-a Block und a-v Leitungsverzögerung I°).

Die postoperativen Rhythmusstörungen in Gruppe A teilen sich folgendermaßen auf: Vorhofflimmern in sechs Fällen, ventrikuläre Extrasystolen (vES) in fünf Fällen, atrio-ventrikuläre Extrasystolen (avES) in zwei Fällen. Bei einem Patienten traten nacheinander folgende Störungen auf: Salvenartige ventrikuläre Extrasystolen, A-V-Knotenrhythmus, Vorhofftachykardie und Vorhofflimmern. Die Arrhythmien traten bevorzugt im 2. Beobachtungsabschnitt auf und dauerten in der Mehrzahl (sechs von sieben Fällen) über die 48. Stunde hinaus an.

Die in Gruppe B vereinzelt aufgetretenen ventrikulären Extrasystolen bei drei Patienten wurden nicht als "pathologisch" in unserem Sinne gewertet.

Tabelle 4 gibt für jeden Patienten in Gruppe A und B den präoperativen und postoperativen Herzrhythmus sowie den Entlassungs-EKG-Befund wieder.

Tabelle 4: Präoperativer Herzrhythmus, postoperativer Herzrhythmus, Entlassungs-EKG für Gruppe A und B" Zeitpunkt der Arrhythmie in Gruppe A.

Gruppe A

Patient	präoperativer Herzrhythmus	postoperativer Herzrhythmus	Zeitpunkt der Arrhythmie (Std.n.Bypass)	Entlassungs-EKG
2	AV-Block I°	vES, avES, Vorhofflimmern	30. - 34. und 38. - 48.	Vorhofflimmern
3	Vorhofflimmern	gehäuft vES	0. - 48.	Sinusrhythmus
4	Sinusrhythmus	avES, Vorhofflimmern	21. - 25. und 44. - 48.	Vorhofflimmern (Bradyarrhythmietendenz)
5	Sinusrhythmus	Vorhofflimmern	0. - 48.	Sinusrhythmus
6	Sinusrhythmus	salvenartig vES, AV-Knotenrhythmus, Vorhofftachykardie, Vorhofflimmern	7. - 25.	Kammertachykardie, Asystolie, Exitus 22 Tage post-OP
9	Sinusrhythmus	vES, Vorhofflimmern	32. - 48.	Vorhofflimmern
11	Sinusrhythmus	vES, Vorhofflimmern	40. - 48.	Sinusrhythmus

Gruppe B

1	Vorhofflimmern	Sinusrhythmus	---	absolute Arrhythmie
7	Sinusrhythmus	Sinusrhythmus	---	Sinusrhythmus
8	s-a-Blockierung, A-V Leitungsverzögerung I°	Sinusrhythmus	---	Sinusrhythmus
11	Sinusrhythmus	Sinusrhythmus	---	Sinusrhythmus

5.2. Serumdigoxinspiegel

5.2.1 Testgruppe:

Die präoperativen Serumdigoxinspiegel beider Vergleichsgruppen lagen im gleichen Bereich (A: $0,95 \pm 0,30$ ng/ml; B: $0,95 \pm 0,55$ ng/ml). Während der EKZ fallen die Digoxinspiegel um 26 bzw. 29 % ab (zu Beginn der EKZ:

A: $0,63$; B: $0,60$ ng/ml; während der EKZ: A: $0,69$, B: $0,68$ ng/ml; am Ende der EKZ: A: $0,7$, B: $0,66$ ng/ml).

Am ersten postoperativen Tag stiegen in der Gruppe A die Serumdigoxinspiegel 6 Stunden nach der Operation auf $1,11 \pm 0,41$ ng/ml, nach 12 Stunden auf $1,22 \pm 0,59$ ng/ml, nach 18 Stunden auf $1,38 \pm 0,8$ ng/ml, nach 24 Stunden auf $1,65 \pm 0,6$ ng/ml an. In der Gruppe B wurden zu entsprechenden Zeitpunkten folgende Werte gemessen: nach 6 Stunden $0,95 \pm 0,4$ ng/ml, nach 12 Stunden $1,0 \pm 0,3$ ng/ml, nach 18 Stunden $1,38 \pm 0,47$ ng/ml und nach 24 Stunden $1,55$ ng/ml.

Am zweiten postoperativen Tag setzte sich in der Gruppe A der Anstieg der Digoxinspiegel weiter fort auf $1,9 \pm 0,6$ ng/ml im Mittel nach 48 Stunden. In der Gruppe B ergaben sich am zweiten Tag nach der Operation keine gerichteten Veränderungen. Der Mittelwert nach 48 Stunden betrug hier $1,45 \pm 0,53$ ng/ml. Statistisch ergaben sich für die am 1. und 2. postoperativen Tag gemessenen Werte keine signifikanten Unterschiede.

Ein Vergleich der Einzelwerte in beiden Gruppen zeigt allerdings bei den Patienten mit postoperativen Herzrhythmusstörungen höhere Spitzenwerte der Serumdigoxinspiegel, die sich signifikant von denen der Gruppe B unterscheiden ($p = 0,05$).

Tabelle 5 gibt für jeden einzelnen Patienten die von uns gemessenen Digoxinspiegel wieder. Tabelle 6 zeigt die in den beiden Gruppen festgestellten Spitzenwerte sowie den Zeitpunkt ihres Auftretens.

5.2.2 Kontrollgruppe:

Die präoperativen Serumdigoxinspiegel der Patienten, die ohne Einsatz der EKZ operiert wurden, betrugen im Durchschnitt $1,0 \pm 0,75$ ng/ml. Im Verlauf der Operation ergab sich ein Abfall um 11 % auf $0,8 \pm 0,62$ ng/ml. Während der nächsten 24 Stunden ergaben sich keine gerichteten Veränderungen der Glykosidspiegel (Schwankungen um 0,85 ng/ml mit einer Streubreite zwischen 0,32 und 1,75 ng/ml).

Die einzelnen Werte für die Kontrollgruppe sind ebenfalls in der Tabelle 5 wiedergegeben.

Tabelle 5: Digoxinspiegel im Serum bei Testgruppe und Kontrollgruppe

Testgruppe:

Gruppe A: Patienten mit Rhythmusstörungen

Digoxin ng/ml

Fall	prä-OP	EKZ/ Anf.	währ.	Ende	6 Std.	12 Std.	18 Std.	24 Std.	48 Std.
2	0,88	0,20	0,20	0,20	0,60	0,60	0,65	1,50	2,40
3	0,95	0,70	1,20	0,80	1,10	1,30	1,50	1,80	2,40
4	0,70	0,60	0,45	0,45	1,50	1,35	1,20	1,70	2,60
5	0,80	1,10	1,10	1,50	1,10	2,30	2,30	1,90	1,70
6	1,15	0,75	0,75	0,85	0,80	1,35	2,60	1,50	1,40
9		0,50	0,50	0,50	1,80	1,10	0,95	2,60	1,75
11	0,65	0,60	0,60	0,60	0,93	0,55	0,52	0,60	1,00
MW	0,95	0,63	0,69	0,70	1,11	1,22	1,38	1,65	1,90
SD $\pm$	0,30	0,27	0,36	0,41	0,41	0,59	0,80	0,60	0,60

Gruppe B: Patienten ohne Rhythmusstörungen

1	1,15	0,55	0,60	0,55	0,85	1,00	1,40	1,60	1,90
7	0,75	0,40	0,60	0,60	1,05	1,20	2,10	1,80	1,50
8	1,60	1,32	1,40	1,40	1,40	1,25	1,50	1,75	1,70
10	0,30	0,20	0,20	0,20	0,45	0,60	0,70	1,10	0,70
MW	0,95	0,60	0,68	0,66	0,95	1,00	1,40	1,55	1,45
SD $\pm$	0,55	0,49	0,50	0,51	0,40	0,30	0,57	0,32	0,53

Kontrollgruppe:

Fall	prä-OP	OP-B.	währ.	Ende	6 Std.	12 Std.	18 Std.	24 Std.	48 Std.
1	0,80	---	0,85	0,85	1,05	0,85	---	0,80	---
2	0,20	---	0,20	0,20	0,32	0,58	---	0,53	---
3	1,05	---	0,55	0,35	0,40	0,35	---	0,35	---
4	2,00	1,80	1,75	1,75	1,75	1,70	---	1,60	---
MW	1,00		0,85	0,80	0,88	0,87	---	0,82	---
SD $\pm$	0,75		0,66	0,62	0,66	0,59	---	0,55	---

Tabelle 6: Spitzenwerte und Zeitpunkt ihres Auftretens.

Digoxin ng/ml

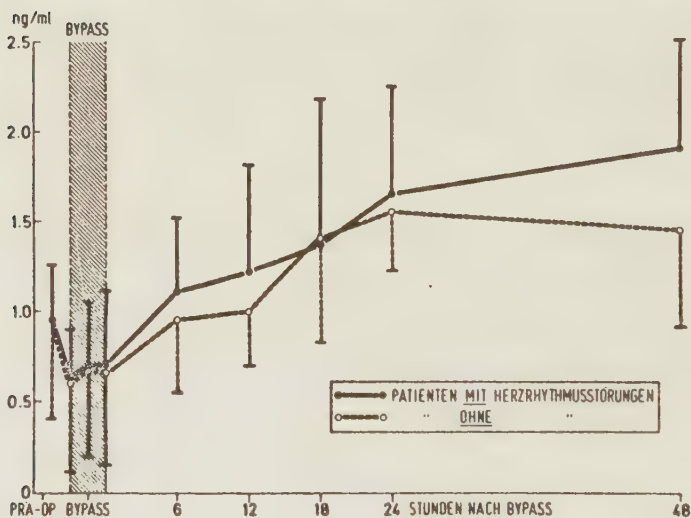
Gruppe A:

Patient	Spitzenwert	Zeitpunkt
2	2,40	48. Std.
3	2,40	48. Std.
4	2,60	48. Std.
5	2,30	12. und 18. Std.
6	2,60	18. Std.
9	2,60	24. Std.
11	1,00	48. Std.

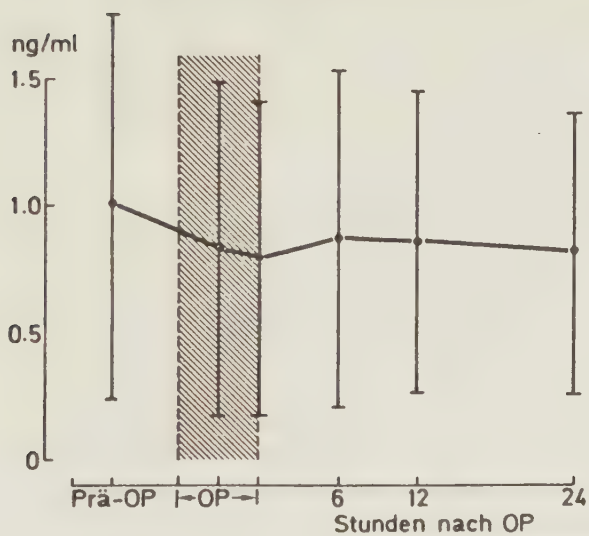
Gruppe B:

1	1,90	48. Std.
7	2,10	18. Std.
8	1,70	24. Std.
10	1,10	24. Std.

SERUM-DIGOXINSPIEGEL BEI OPERATIONEN MIT DER HLM



Serum-Digoxinspiegel (RIA)
nach Thorakotomie ohne HLM



5.3 Elektrolyte.

5.3.1 Serumkalium:

Die präoperativen Kaliumwerte lagen für das Gesamtkollektiv im mittleren Normbereich ($4,45 \pm 0,49$ mval/l; A: $4,48 \pm 0,49$ mval/l, B: $4,44 \pm 0,52$ mval/l). Im Gesamtkollektiv stieg bei Beginn der EKZ der Serumkaliumspiegel auf $6,45 \pm 1,46$ mval/l an und fiel am Ende des Bypass wieder auf normale Werte ab ($4,72 \pm 0,63$ mval/l). Während der Beobachtungsperiode, d.h. bis 48 Stunden später, verblieben die Mittelwerte in diesem Bereich ($4,86 \pm 0,40$ mval/l 48 h postoperativ). Bei Vergleich der Serumkaliumwerte in den Gruppen A und B ließ sich bei den Patienten ohne Rhythmusstörungen eine Tendenz zu höheren Werten erkennen (A: $4,7 \pm 0,25$; B: $5,1 \pm 0,48$ mval/l nach 48 Stunden). Statistisch haben sich jedoch keine signifikanten Unterschiede ermitteln lassen.

5.3.2 Intraerythrocytäre Kaliumwerte:

Die intraerythrocytären Kaliumwerte waren präoperativ zu Beginn der EKZ für das Gesamtkollektiv im Vergleich zu den Normalwerten der Literatur relativ niedrig (75 ± 23 mval/l). Die Patienten der Gruppe A zeigten etwas niedrigere Werte als die Patienten ohne Rhythmusstörungen (A: 68 ± 11 mval/l, B: 94 ± 47 mval/l).

Die postoperativen Werte hatten in der Beobachtungsperiode bis zur 48. Stunde nach der Operation durchwegs ansteigende Tendenz, verblieben aber, abgesehen von Ausnahmen, im oberen Normbereich. Lediglich 24 Stunden nach Bypassende unterschieden sich die Werte in den beiden Gruppen signifikant. Während bei den Patienten ohne Rhythmusstörungen die Werte 113 ± 11 mval/l betrugen, waren sie in Gruppe A mit 82 ± 20 mval/l deutlich niedriger ($p = 0,025$).

5.3.3 Serumnatriumwerte:

Die Serumnatriumwerte waren präoperativ beim Gesamtkollektiv sowie für die beiden Untergruppen im Normbereich (A: 143, B: 142 mval/l). Während der EKZ und in der post-

operativen Zeit waren keine eindeutigen Veränderungen nachweisbar (nach 48 Stunden: A: 142, B: 140 mval/l).

5.3.4 Serumcalciumwerte:

Die Serumcalciumwerte lagen für beide Gruppen mit $4,9 \pm 0,2$ mval/l im Mittel, präoperativ im Normbereich. Die postoperativen Werte bewegten sich im gleichen Bereich, ohne daß sich signifikante Unterschiede zwischen den beiden Gruppen erkennen lassen.

5.3.5 Serummagnesiumwerte:

Die Serummagnesiumwerte lagen in beiden Gruppen präoperativ im unteren Normbereich (Gesamtkollektiv: $1,77 \pm 0,19$ mval/l). Während des Bypass stiegen die Werte in beiden Gruppen gleich stark an. Am Ende der EKZ wurden in Gruppe A $4,6$ mval/l und in Gruppe B $4,0$ mval/l im Durchschnitt gemessen. Sechs Stunden nach der Operation fielen die Magnesiumspiegel um ca. 40 % ab (Gesamtkollektiv: $3,27 \pm 1,44$ mval/l) und blieben während der ganzen 48 Stunden erhöht, ohne die Normwerte wieder zu erreichen (Gesamtkollektiv $2,79 \pm 0,80$ mval/l nach 48 Stunden). Ein Vergleich der Flächenintegrale der Serummagnesiumwerte von Stunde 0 bis 24 zeigt in Gruppe B signifikant höhere Werte ($p = 0,0125$), wobei hinzugefügt werden muß, daß die Werte in beiden Gruppen sehr hoch bzw. über den Normwerten liegen.

Tabelle 7 zeigt die Elektrolytwerte in den Gruppen A und B (Mittelwerte und Standardabweichung) zu den verschiedenen Zeitpunkten und den Vergleich der jeweiligen Werte mit statistischen Methoden.

Tabelle 7: Elektrolytwerte in Gruppe A und B

(Mittelwerte und Standardabweichungen) zu den verschiedenen Zeitpunkten und Vergleich mit statistischen Methoden.

	Gruppe A	Gruppe B
<u>Serum-K⁺</u> mval/l		
prä	4,44 ($\pm$ 0,52)	4,47 ($\pm$ 0,49)
EKZ-A	6,98 ($\pm$ 1,27)	4,85 ($\pm$ 0,35) ⁺
EKZ-E	4,95 ($\pm$ 0,42)	4,32 ($\pm$ 0,81)
6. Std.	4,54 ($\pm$ 0,74)	4,40 ($\pm$ 0,38)
12. Std.	4,71 ($\pm$ 0,78)	4,32 ($\pm$ 0,38)
24. Std.	5,04 ($\pm$ 0,34)	5,07 ($\pm$ 0,65)
48. Std.	4,70 ($\pm$ 0,24)	5,15 ($\pm$ 0,48)
<u>I.Z. Kalium</u> mval/l		
prä	68 ($\pm$ 10,7)	94 ($\pm$ 16,7)
EKZ-E	85 ($\pm$ 11,3)	83 ($\pm$ 17,0)
12. Std.	94 ($\pm$ 16,4)	88 ($\pm$ 44,3)
24. Std.	82 ($\pm$ 20,4)	113 ($\pm$ 20,4) ⁺⁺
48. Std.	110 ($\pm$ 34,5)	100 ($\pm$ 7,1)
<u>Serum-Na⁺</u> mval/l		
prä	142 ($\pm$ 2,8)	143 ($\pm$ 3,1)
EKZ-A	141 ($\pm$ 2,8)	141 ($\pm$ 0,7)
EKZ-E	142 ($\pm$ 3,7)	142 ($\pm$ 2,2)
6. Std.	145 ($\pm$ 5,4)	139 ($\pm$ 1,6)
12. Std.	143 ($\pm$ 5,9)	138 ($\pm$ 5,0)
24. Std.	141 ($\pm$ 4,4)	143 ($\pm$ 2,4)
48. Std.	142 ($\pm$ 3,3)	140 ($\pm$ 4,2)
<u>Serum-Ca⁺⁺</u> mval/l		
prä	4,99 ($\pm$ 0,20)	4,80 ($\pm$ 0,245)
EKZ-A	---	---
EKZ-E	5,26 ($\pm$ 0,37)	5,05 ($\pm$ 0,17)
6. Std.	4,97 ($\pm$ 0,28)	5,03 ($\pm$ 0,66)
12. Std.	4,89 ($\pm$ 0,51)	4,93 ($\pm$ 0,44)
24. Std.	4,79 ($\pm$ 0,36)	4,77 ($\pm$ 0,31)
48. Std.	4,64 ($\pm$ 0,25)	4,88 ($\pm$ 0,36)
<u>Serum-Mg⁺⁺</u> mval/l		
prä	1,73 ($\pm$ 0,17)	1,85 ($\pm$ 0,24) ⁺⁺⁺
EKZ-A	---	---
EKZ-E	4,59 ($\pm$ 0,74)	4,03 ($\pm$ 0,69)
6. Std.	2,87 ($\pm$ 0,98)	3,97 ($\pm$ 2,00)
12. Std.	2,82 ($\pm$ 1,30)	3,70 ($\pm$ 1,05)
24. Std.	3,14 ($\pm$ 1,24)	3,85 ($\pm$ 1,52)
48. Std.	2,67 ($\pm$ 0,90)	3,00 ($\pm$ 0,63)

Wilcoxon-Test (Ein- und zweiseitig): +

p = 0,05 bzw. 0,10

++

p = 0,025 bzw. 0,05

Integral von 0 - 24 Std.

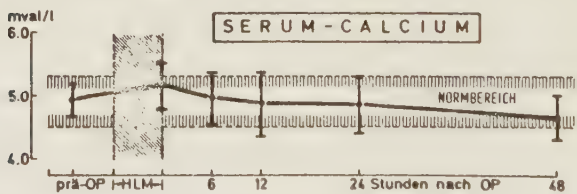
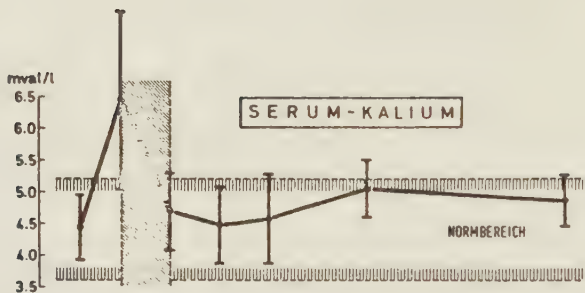
+++

p = 0,0125 bzw. 0,0250

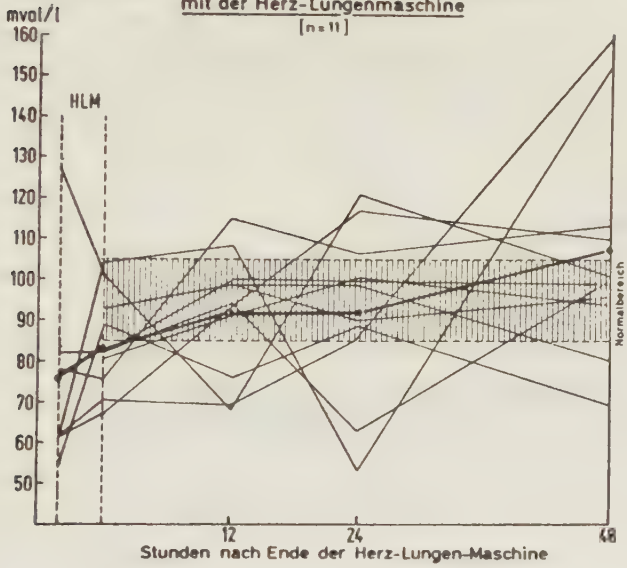
Tabelle 7: Harnfixa in Gruppe A und B

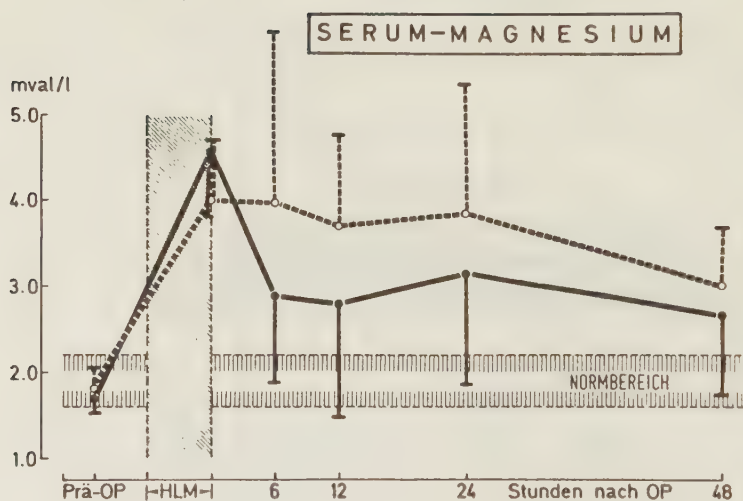
(Mittelwerte und Standardabweichungen) zu den verschiedenen Zeitpunkten und Vergleich mit statistischen Methoden.

	Gruppe A	Gruppe B
<u>Serum-Harnstoff</u> mg%		
prk	19 ($\pm$ 4,16)	31 ($\pm$ 15,5) ⁺⁺
6. Std.	22 ($\pm$ 4,47)	32 ($\pm$ 13,3)
12. Std.	26,3 ($\pm$ 4,6)	33,2 ($\pm$ 13,9)
18. Std.	---	---
24. Std.	32,3 ($\pm$ 5,5)	40,7 ($\pm$ 11,1)
48. Std.	39,8 ($\pm$ 5,9)	40,0 ($\pm$ 13,4)
<u>Serum-Kreatinin</u> mg%		
prk	1,07 ($\pm$ 0,17)	1,15 ($\pm$ 0,17)
6. Std.	1,34 ($\pm$ 0,33)	1,25 ($\pm$ 0,21)
12. Std.	1,71 ($\pm$ 1,31)	1,25 ($\pm$ 0,24)
18. Std.	---	---
24. Std.	1,39 ($\pm$ 0,50)	1,45 ($\pm$ 0,19)
48. Std.	1,81 ($\pm$ 1,10)	1,27 ($\pm$ 0,17)
Wilcoxon-Test (Ein- und zweiseitig): +	p = 0,05 bzw. 0,10	
++	p = 0,025 bzw. 0,05	
Integral von 0 - 24 Std. +++)	p = 0,125 bzw. 0,0250	



Intra-Erythrocytäre Kalium-Werte bei Operationen
mit der Herz-Lungenmaschine
[n=11]





5.4

Harnpflichtige Substanzen:

Harnstoff-N:

Präoperativ war der Harnstoff-N für beide Gruppen normal (23 ± 11 mg%). Postoperativ stieg er bereits nach 12 Stunden leicht und später deutlicher an. Die Maximalwerte lagen nach 48 Stunden eindeutig im pathologischen Bereich (Mittel: 39,9 mg%). Zwischen den beiden Gruppen besteht kein signifikanter Unterschied.

Kreatinin:

Für die zweite, von uns untersuchte harnpflichtige Substanz, das Kreatinin, ergaben sich präoperativ für das Gesamtkollektiv Normwerte ($1,13 \pm 0,17$ mg%). Im weiteren Verlauf verließ das Serumkreatinin 6 Stunden nach EKZ-Ende diesen Bereich (A: $1,34 \pm 0,33$ mg%, B: $1,25 \pm 0,21$ mg%) und erreichte seinen Höchstwert nach 48 Stunden (A: $1,81 \pm 1,1$ mg%, B: $1,27 \pm 0,18$ mg%).

Für die beiden Gruppen sind die präoperativen Werte praktisch gleich. Auch postoperativ lassen sich keine eindeutigen Differenzen feststellen. Die scheinbar stark unterschiedlichen Werte nach 48 Stunden erreichten wegen der erheblichen Schwankungen der Einzelwerte in Gruppe A (Standardabweichung 1,1 mg%) nicht die statistische Signifikanzgrenze.

Tabelle 7 gibt eine nähere Aufschlüsselung der Werte (HS-N = Harnstoff-Stickstoff).

5.5

Blutgase

Für die arteriellen Blutgase ergaben sich zu den Vergleichszeiten zwischen beiden Gruppen keine signifikanten Unterschiede.

Tabelle 8 gibt die Mittelwerte für pO_2 , SO_2 , pH, pCO_2 , HCO_3 und Basenexzeß in beiden Gruppen wieder.

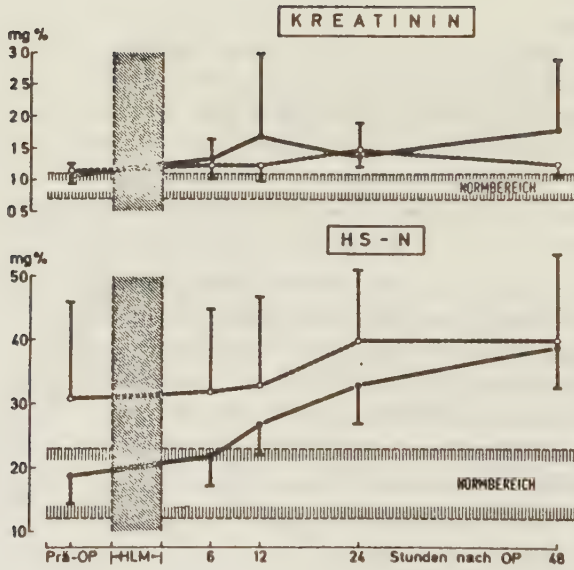


Tabelle 8: Säure-Basen-Haushalt;
Mittelwerte für die beiden Gruppen

Gruppe A:

	pO ₂	SO ₂	pH	pCO ₂	HCO ₃	BE
prä-OP	66	93	7,42	39	24	+ 0,3
EKZ-A	138	98	7,44	33	23	- 1,4
EKZ-E	150	98	7,38	44	24	+ 0,3
6. Std.	118	97	7,44	40	26	+ 2,7
12. Std.	102	96	7,46	40	27	+ 2,6
18. Std.	125	97	7,44	42	28	+ 4,4
24. Std.	106	94	7,41	43	27	+ 3,3
48. Std.	101	96	7,44	39	25	+ 1,9

Gruppe B:

prä-OP	75	94	7,43	34	23	- 1,6
EKZ-A	164	98	7,41	32	12	- 0,9
EKZ-E	188	98	7,32	42	24	+ 0,0
6. Std.	132	98	7,46	36	26	+ 2,4
12. Std.	121	98	7,42	36	24	- 0,1
18. Std.	101	96	7,41	43	26	+ 1,0
24. Std.	113	97	7,41	49	28	+ 5,0
48. Std.	122	98	7,40	42	25	+ 0,8

6. Diskussion:

6.1 Zuordnung der Patienten.

Unsere elf Patienten wurden auf Grund ihres postoperativen Herzrhythmus zwei Gruppen zugeordnet. Gruppe A besteht aus sieben, Gruppe B aus vier Patienten.

Hinsichtlich Alter, Geschlechtsverteilung, Gewicht und funktionellem Schweregrad lassen sich keine Unterschiede zwischen den beiden Kollektiven A und B herausarbeiten. Ebenso liegen die operationstechnischen Daten, wie Bypasszeit, Aortenabklemmzeit, Drainageverluste und postoperative Flüssigkeitszufuhr für beide Gruppen in der gleichen Größenordnung. Unter den Probanden mit Herzrhythmusstörungen (Gruppe A) haben drei von sieben Patienten einen Mitralfehler, in Gruppe B ein Patient (sh. Tabelle 1).

Präoperativ wurden bei den Patienten der Gruppe A in sechs Fällen Sinusrhythmus, in einem Fall mit einer zusätzlichen atrio-ventrikulären Leitungsverzögerung I. Grades und einmal Vorhofflimmern festgestellt. Im Falle des präoperativ aufgetretenen Vorhofflimmerns zeigte sich postoperativ Sinusrhythmus, es traten jedoch gehäuft ventrikuläre Extrasystolen auf.

Von den Patienten der Gruppe B hatten zwei Patienten präoperativ Herzrhythmusstörungen (1 x Vorhofflimmern, 1 x s-a-Blockierung und a-v Leitungsverzögerung I°). Postoperativ zeigen alle Patienten dieser Gruppe Sinusrhythmus und nur vereinzelte ventrikuläre Extrasystolen (weniger als fünf pro Minute). Während des gesamten Krankenhausaufenthaltes verstarb keiner der Patienten in Gruppe B. In Gruppe A verstarb eine Patientin an einem verzögerten Herz-Kreislaufversagen mit finaler Kammer-tachykardie.

6.2 Arrhythmien nach Operationen mit EKZ.

Arrhythmien stellen nach allgemeiner Erfahrung in der Frühphase nach Operationen mit der HLM eine häufige

Komplikation dar (32 - 74%). Sie werden in der Mehrzahl am 1. und 2. (3.) postoperativen Tag beobachtet (1, 46). Die im eigenen Patientengut festgestellte Häufigkeit liegt in der gleichen Größenordnung (7 von 11 Patienten = 64 %). Dabei traten die Störungen bei einem Patienten nur am 1. Tag, bei drei Patienten nur am 2. Tag und bei drei Patienten an beiden Tagen auf.

Vorhofflimmern und zahlreiche ventrikuläre Extrasystolen sind die häufigsten Arrhythmien, die postoperativ von uns neu beobachtet wurden. Das bevorzugte Auftreten von Vorhofflimmern in Gruppe A hat möglicherweise die erwähnte Häufung von Patienten mit Mitralklappenfehlern zur Ursache. Angelini (1) sah bei 22 von 50 Patienten mit Operationen an Herzklappen postoperativ wiederholte Episoden von Vorhofflattern bzw. -flimmern. Alle Patienten seiner Untersuchung, die bei Entlassung noch diese Rhythmusstörung hatten, waren an der Mitralklappe operiert worden.

Bei den Patienten mit Mitralklappenfehlern aus unserer Gruppe A kann eine plötzliche Drucksteigerung und Dilatation des linken Vorhofs als Ursache der Herzrhythmusstörungen angesehen werden (16, 47). In der frühen postoperativen Periode müssen akute Drucksteigerungen angenommen werden. Weitere arrhythmogene Faktoren können ein operationsbedingtes Ödem oder Blutungen in Klappennähe sein (1, 13), eventuell in Kombination mit einer lokalen Gewebshypoxie.

Berücksichtigt man neben dem Vorhofflimmern das zusätzliche Auftreten von a-v Extrasystolen oder passagerem Knotenrhythmus, so haben sechs von sieben Patienten der Gruppe A supraventrikuläre Arrhythmien. In einem größeren Krankengut von 50 Patienten mit Operationen an den Herzklappen wurden supraventrikuläre Rhythmusstörungen in 65 % der Fälle beobachtet (46, 56).

Die Häufung der supraventrikulären Arrhythmien kann auch durch degenerative, altersbedingte Veränderungen der Vorhofmuskulatur und des Sinusknotens erklärt werden, die

bei dem durchschnittlichen Lebensalter von 50,4 Jahren (Gesamtkollektiv) auf Grund pathologisch-anatomischer Untersuchungen angenommen werden dürfen (16, 47). Diese morphologischen Befunde werden durch elektrophysiologische Untersuchungsbefunde am operativ entnommenen rechtsatrialen Myokard bestätigt. Bush (9) fand bei älteren Patienten (über 40 Jahre) mit Vorhofflimmern häufig Veränderungen der Überleitungsgeschwindigkeit, des transmembranösen Aktionspotentials und der Phase IV der Depolarisation.

Nach thoraxchirurgischen Eingriffen allein, ohne Manipulation am Herzen, kommen bei älteren Patienten bis zu 21 % supraventrikuläre Arrhythmien vor, die ihre Ursache in den erwähnten degenerativen Veränderungen des Vorhofmyokards haben können (21, 32).

Neben den supraventrikulären Rhythmusstörungen wurden in Gruppe A bei fünf der sieben Patienten wiederholte Episoden von ventrikulären Extrasystolen (v ES) registriert. Ventrikuläre Arrhythmien werden gehäuft nach Operationen an den Koronarien gesehen (1). Da sich in unserer Vergleichsgruppe je ein Patient mit einer koronaren Herzerkrankung findet, läßt sich diese Deutung nicht unterstützen. Dagegen kann man die zahlreichen v ES in Gruppe A auch als Digitalis bedingt auffassen. Nach Hoffmann (28) und McMichael (39) sind v ES bei Erwachsenen die häufigste, am frühesten auftretende und oft einzige Manifestation einer Digitalisüberdosierung. Das auch bei unseren Patienten gehäufte Auftreten (4 von 7) ventrikulärer Extrasystolen in Kombination mit Vorhofflimmern macht eine Digitalisüberdosierung wahrscheinlich (43, 44). Die bei drei von sieben Patienten beobachtete Kombination von Vorhofflimmern mit A-V Knotenextrasystolen bzw. -rhythmus läßt sich bei diesem älteren Patientengut in gleicher Weise deuten (12).

6.3 Serumdigoxinspiegel nach Operationen mit EKZ.

Die Serumdigoxinspiegel unserer Patienten weisen unmittelbar präoperativ in den beiden Gruppen keinerlei Unterschiede auf (A: $0,95 \pm 0,3$ ng/ml; B: $0,95 \pm 0,55$ ng/ml). Während der Bypassperiode findet sich bei allen Patienten ein Abfall der Glykosidspiegel um 26 - 29 %, der im allgemeinen auf die durch die EKZ hervorgerufene Verdünnung zurückgeführt wird (2, 11, 14, 40). Durch eine Reäquilibration zwischen dem quantitativ bedeutenden Muskelspeicher und dem Plasma kommt es innerhalb von sechs Stunden wieder zu einem Anstieg der Serumdigoxinspiegel. Durch die Herz-Lungen-Maschine wird nach Untersuchungen von Coltart (14) weder eine zusätzliche Ausscheidung von Digoxin gefördert, noch verbleibt eine relevante Glykosidmenge im Residualvolumen des Oxygenators (14).

Dagegen ergeben sich bei den Serumdigoxinspiegeln der Patienten mit einer Herzoperation ohne Benutzung der Herz-Lungen-Maschine und nach der Operation keine Veränderungen gegenüber den präoperativen Werten.

Ohne statistisch zu sichernden Unterschied zwischen den beiden Gruppen steigen die Digoxinspiegel während der ersten 48 Stunden postoperativ weiter an und erreichen in Einzelfällen als toxisch geltende Werte (maximal 2,6 ng/ml). (5, 33). In der Gruppe A wurden signifikant höhere Spitzenwerte der Digoxinspiegel erreicht. Auf Grund der relativ kurzen Untersuchungsintervalle könnten sie jedoch noch in die Verteilungsphase des Medikaments fallen. Bei intravenöser Glykosidgabe ist diese Periode nach 4 - 5 Stunden weitgehend abgeschlossen, was bei unseren Untersuchungen berücksichtigt wurde (19, 38, 41). Die Spitzenwerte in Gruppe A liegen mit Durchschnittswerten von 2,5 ng/ml in einem für Digitalisintoxikationen charakteristischen Bereich (5) und unterscheiden sich signifikant von den für Gruppe B ermittelten Höchstwerten ($p = 0,05$). (Näheres siehe Tabelle 6).

Es dürfte eine Rolle spielen, daß keiner der Patienten in Gruppe B am Operationstag Glykoside bekam, während bei allen Patienten der Vergleichsgruppe A die Glykosidbehandlung wieder aufgenommen wurde, obwohl, wie unsere Untersuchungen ergaben, auch in Gruppe B die präoperativen Werte sechs Stunden postoperativ wieder erreicht wurden.

Darüber hinaus ist auch die gesamte, in den ersten 48 Stunden postoperativ verabreichte Dosis bei den Patienten mit Arrhythmien deutlich größer (im Durchschnitt 1,08 mg Digoxin in A gegenüber 0,50 mg in Gruppe B). Wie bereits erwähnt, werden die aufgetretenen Arrhythmien von vielen Autoren (12, 29, 39, 43, 44) für eine Digitalisintoxikation als charakteristisch angesehen. In den meisten Fällen besteht auch eine zeitliche Korrelation zwischen dem Auftreten der Rhythmusstörungen und den Spitzenwerten der Serumdigoxinspiegel. Sie könnten daher in der frühen postoperativen Phase nach Operationen mit der Herz-Lungen-Maschine als Partialfaktoren für die Entstehung von Herzrhythmusstörungen verantwortlich gemacht werden.

Die Glykosidtoleranz nach Operationen mit der HLM wurde von verschiedenen Untersuchern sehr unterschiedlich beschrieben. Tierexperimentell wurde an Hunden im Akutversuch sowohl eine verminderte als auch eine erhöhte Glykosidtoleranz angegeben (3, 7, 37).

Ebert (18) empfahl auf Grund von Verteilungsmessungen von radioaktiv markiertem Glykosid im Vorhofmyokard, ohne Rücksicht auf eine reduzierte Toxizitätsschwelle, eine relativ großzügige Digitalistherapie. Heute wird im allgemeinen von einer besonderen Digitalisempfindlichkeit bei frisch operierten Patienten ausgegangen (27, 40). Die elektrophysiologische Basis ist eine Steigerung der Erregbarkeit und der Automatizität sowie die Verschlechterung der Überleitung durch Digitalis (28, 29).

Die in Gruppe A deutlicher als in der Vergleichsgruppe B

ansteigenden Digoxinspiegel haben auf Grund der bekannten Abhängigkeit der Digoxintoleranz von der Kreatinin-clearance zumindest partiell ihre Ursache in der sich verschlechternden Nierenfunktion (20, 25, 33, 50). Die erhebliche Streuung des Mittelwertes für das Serumkreatinin in der Gruppe A ($1,8 \pm 1,1$ mg % gegenüber $1,27 \pm 0,17$ mg %) läßt keine signifikante Aussage zu.

Unsere durch die Patientenzahl limitierten Ergebnisse erlauben die Deutung, daß in der direkten Phase nach Operationen mit der HLM häufig Herzrhythmusstörungen bei der üblichen Therapie mit Glykosiderhaltungsdosen vorkommen. Dabei werden im Einzelfall auch relativ hohe Serumdigoxinspiegel gemessen, allerdings ist eine Zuordnung in eindeutig pathologische Bereiche nicht immer möglich. Dennoch läßt sich aus unseren Untersuchungen die Empfehlung herausarbeiten, daß zur Vermeidung der angetroffenen Herzrhythmusstörungen in der frühen Phase nach Operationen mit der HLM die Therapie mit Digitalisglykosiden vorsichtiger und mit niedrigeren Erhaltungsdosen durchgeführt werden sollte.

Neben der tatsächlichen Glykosidmenge im Serum bzw. dem Myokard spielen offensichtlich auch andere Faktoren eine Rolle für die Häufung von Herzrhythmusstörungen bei den frisch operierten Patienten. Hier müssen in erster Linie die Serumelektrolyte Natrium, Kalium, Calcium und Magnesium, das intraerythrocytäre Kalium sowie die Blutgase erwähnt werden (4, 23, 45, 52, 55).

6.4 Serumelektrolyte und intraerythrocytäres Kalium nach Operationen mit EKZ.

Die Natrium- und Calciumwerte zeigten bei den von uns untersuchten Patienten innerhalb der Normalgrenzen keine gerichteten Abweichungen. Das Serum- und intraerythrocytäre Kalium verbleiben für beide Vergleichsgruppen während der gesamten Beobachtungsperiode im wesentlichen im oberen Normbereich. Während der Bypassperiode jedoch wiesen die Serumkaliumwerte Schwankungen in hyperkaliämische Bereiche auf (maximal 6,98 mval/l in Gruppe A), da dem zu erwartenden Kaliumverlust durch prophylaktische Verabreichung einer hochkonzentrierten Kalium-Magnesium-Infusionslösung begegnet wurde.

Die zu Beginn der EKZ in Gruppe A niedrigeren intraerythrocytären Kaliumwerte (68 gegenüber 94 mval/l) sind am ehesten erklärbar durch die vorangegangene diuretische Therapie (17, 34). Die in diesem Patientenkollektiv (A) prozentual stärker vertretenen Mitralklappenfehler machen im allgemeinen wegen der häufig vergesellschafteten Rechts-herzinsuffizienz eine langdauernde, hochdosierte Behandlung mit Saluretika erforderlich.

Während der EKZ kommt es durch verschiedene Faktoren, wie Blutverdünnung, Perfusionsmedium, Hypothermie und eventuell extra-intrazelluläre Kaliumverlagerungen zu erheblichen Elektrolytverschiebungen, die beim Kalium am ausgeprägtesten sind. Als Ursachen werden Hyperaldosteronismus, Hyperklykämie, Noradrenalinfreisetzung und Bikarbonatretention diskutiert (22, 52). Da die extra-intrazellulären Kaliumverschiebungen sich in mehreren Organen in unterschiedlicher, nicht meßbarer Weise abspielen, bleiben, wie auch bei unseren Patienten, die Serum-Elektrolyte im Normbereich (48, 49, 57).

Die in der Literatur beschriebenen Magnesiumdefizite konnten bei unseren Untersuchungen nicht festgestellt werden (8, 22, 30, 42, 51). Nach Bypassende und weniger ausgeprägt während der weiteren Beobachtung lagen die Magnesiumspiegel, bedingt durch die Substitution, zum Teil erheb-

lich über dem Normbereich. Während bekannt ist, daß Hypomagnesiämien Arrhythmien, insbesondere Digitalis induzierte, begünstigen, sind ähnliche arrhythmogene Einflüsse von Hypermagnesiämien nicht bekannt (36, 45, 51). Allerdings werden PQ- und QT-Verlängerungen sowie Verbreiterungen des QRS-Komplexes im EKG bei Magnesiumspiegeln über 3 mval/l beschrieben (26, 53, 54). Bei unseren Patienten konnten ähnliche Befunde nicht erhoben werden. Die Substitution von Magnesium sollte unter Kontrolle der Serumspiegel erfolgen, da andernfalls stark überhöhte Werte erreicht werden können.

6,5 Blutgase nach Operationen mit EKZ.

Die untersuchten arteriellen Blutgase und die pH-Werte ließen in den beiden Gruppen keine Unterschiede erkennen.

Zusammenfassend läßt sich bei den untersuchten Patienten anhand der intraerythrocytären und Serum-Kaliumspiegel als auch der Blutgase kein eindeutiger Faktor ableiten, der die Digitalistoleranz in einer bestimmten Richtung nachweislich beeinflußt. Aus früheren Untersuchungen ist bekannt, daß sich Arrhythmien im Einzelfall nur schwer mit Entgleisungen des Stoffwechsels korrelieren lassen (4, 6, 46). Für die Begünstigung von postoperativen Herzrhythmusstörungen werden dagegen plötzliche Veränderungen, vor allem des pH und des Sauerstoffpartialdruckes, sowie regionale metabolische Entgleisungen diskutiert (1, 6, 24, 40).

7. Zusammenfassung.

Die Untersuchung von elf Patienten während der ersten 48 Stunden nach einer Operation mit der Herz-Lungen-Maschine zeigt Herzrhythmusstörungen bei sieben Patienten. Besonders häufige Arrhythmien waren ventrikuläre Extrasystolen und Vorhofflimmern. Während die radioimmunologisch bestimmten Serumdigoxinspiegel zu den einzelnen Zeitpunkten keine signifikanten Unterschiede aufwiesen, ließen sich in der Gruppe mit Rhythmusstörungen (7 von 11 Patienten) höhere, noch nicht eindeutig toxische Spitzenwerte erkennen. Die operationstechnischen Daten, wie Aortenabklemmzeit, Bypasszeit, Volumen- und Flüssigkeitszufuhr wiesen für beide Gruppen ebenso wie Serum-elektrolyte (Natrium, Kalium, Magnesium, Calcium), intraerythrocytäre Kaliumwerte und Blutgase keine statistisch zu sichernden Unterschiede auf. Es erscheint daher bei Patienten nach Operationen mit der Herz-Lungen-Maschine in den ersten 48 Stunden zur Vermeidung von potentiell gefährlichen Herzrhythmusstörungen eine vorsichtige Therapie mit Digitalisglykosiden empfehlenswert unter Vermeidung bestimmter Faktoren, die ebenfalls Einfluß auf die Digitalisierung nehmen können.

Literaturverzeichnis

- (1) Angelini P., Feldmann I.M., Lufschanovsky R., Leachman R.D.: Cardiac Arrhythmias during and after Heart Surgery: Diagnosis and Treatment. Progr. Cardiovasc. Dis. 16: 469-495, 1974
- (2) Araraki F., Kumar M.S., Deodhar S.D., Welch C.C.: Digoxin levels in digitalis intoxication and after surgery involving cardiopulmonary bypass. Cleveland Clin. Quarterly 40: 133-137, 1973
- (3) Austen W.G., Ebert P.A., Greenfield L.J., Morrow G.A.: The effect of cardiopulmonary bypass on tissue digoxin concentrations in the dog. Jour. of Surg.Res. Vol. II, 2: 85-88, 1962
- (4) Ayres S., Grace W., Mazzara J., Fleming P.: Treatment of cardiac arrhythmias without antiarrhythmic drugs: hypoxemia and alkalosis as causes of arrhythmias. Corclulation 38, Suppl. VI: 35, 1968
- (5) Beller G.A., Smith T.W., Abelman W.H., Haber E., Hood W.B.: Digitalis Intoxication. A prospective study with serum level correlations. N.Eng. J. Med. 18: 989-997, 1971
- (6) Brofmann B.L., Leighninger D.S., Beck C.S.: Electric instability of the heart: The concept of the current oxygen differential in coronary artery disease. Circulation 13: 161, 1956
- (7) Browning R.H., Hara M., Lincoln B.M., Williams D., Dungan W.T., Baker J.: Digitalis tolerance in dogs following extracorporeal circulation. Surg. For. 12: 194 - 196, 1961
- (8) Bozer A.Y., Ilcin G., Apicoylu A., Karamenmetoglou A., Saylam A.: Serum electrolyte changes during extracorporeal circulation. Jap. Heart J. 36: 195 - 200, 1972
- (9) Bush H.L., Gelbrad H., Hoffman B.F.: Electrophysiological basis for supraventricular arrhythmias. Arch. Surg. 103: 620, 1971
- (10) Carroll P.R., Gelbart A., O'Rourke M.F., Shortus J.: Digoxin concentrations in the serum and myocardium of digitalised patients. Aust. N.Z. Med. 3: 400 - 403, 1973
- (11) Carruthers S.G., Cleland J., Kelly J.G., Lyons S.M., McDevitt D.G.: Plasma and tissue digoxin concentrations in patients undergoing cardiopulmonary bypass. Heart J. 37: 313 - 320, 1975
- (12) Chung E.K.: Digitalis Intoxication. Presented to 70th Annual Convention of American National Medical Association, Cincinnati, Ohio, 1965
- (13) Clark R.E., Christlieb I., Sanmarco M., Diaz-Perez R., Dammann J.F.: Relationship of hypoxia to arrhythmia and cardiac conduction hemorrhage. Circulation 27: 742 - 747, 1963
- (14) Coltart P.A., Chamberlain D.A., Howard M.R., Kettlewell M.G., Mercer J.L., Smith T.W.: Effect of cardiopulmonary bypass on plasma digoxin concentrations. Br.Heart J. 33: 334-338, 1971
- (15) Das J.B., Eraklis A.J., Adamis J.G., Gross R.E.: Changes in serum ionic calcium during cardiopulmonary bypass with hemodilution. J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 62: 449 - 453, 1971

- (16) Davies M.J., Pomerance A.: Pathology of atrial fibrillation in man. *Heart J.* 34: 520 - 525, 1972
- (17) Ebert P.A., Jude J.R., Gaertner A.R.: Persistent hypokalemia following open-heart surgery. *Circulation* 31: Suppl. I: 137 - 143, 1965
- (18) Ebert P.A., Morrow A.G., Austen W.G.: Clinical studies of the effect extracorporeal circulation on myocardial digoxin concentration. *Am. J. Cardiol.* 11: 201 - 204, 1963
- (19) Erdmann E.: Bestimmung der Herzglykosidkonzentration im Serum. *Internist* 16: 185 - 189, 1975
- (20) Falch D.: The influence of kidney function, body size and age on plasma concentration and urinary excretion of digoxin. *Acta med. Scand.*, 194: 251 - 256, 1973
- (21) Ghosh, P., Pakrasul B.C.: Cardiac dysrhythmias after thoracotomy. *Heart J.* 34: 374 - 376, 1972
- (22) Gleichmann U.: Postoperativer Elektrolyt- und Wasserhaushalt nach Mitralklappenersatz. *Thoraxchirurgie* 20: 318 - 324, 1972
- (23) Goldsmith C., Kapadia G.G., Nimmo L., Murphy C., Moran H., Marcus F.I.: Correlation of digitalis intoxication with myocardial concentration of tritiated digoxin in hypokalemic and normokalemic dogs. *Circulation* 39, 40, Suppl. III: 92, 1969
- (24) Gras H., Plague A.: Le role de la correction de l'hypoxemie dans la reduction des troubles du rythme accompagnant les insuffisances respiratoires aiguës. A propos des deux observations. *Sem Hôp Paris* 44: 3209, 1968
- (25) Grosse-Brockhoff F., Hengels K.J., Fritsch W.P., Grabensee G., Hausamen T.U.: Serumdigoxinspiegel und Nierenfunktion. *Dtsch. med. Wsch.* 98: 1547, 1973
- (26) Hamburger J.: Electrolyte disturbances in acute uremia. *Clin. Chem.* 3: 2332, 1957
- (27) Harrison D.C., Herber R.E., Alderman L.E.: Pharmacodynamics and clinical use of cardiovascular drugs after cardiac surgery. *Am. J. Cardiol.* 26: 385 - 393, 1970
- (28) Hoffmann B.F.: Effects of digitalis on electrical activity of cardiac fibers. In Fish, Surawicz (eds): *Digitalis*, New York, Grune Stratton 91 - 109, 1969
- (29) Hoffman B. and Singer D.G.: Effects of digitalis on electrical activity of cardiac fibers. *Progr. Cardiovasc. Dis.* 7: 226, 1964
- (30) Holden P., Ionescu M.I., Woolex G.H.: Magnesium in patients undergoing open-heart surgery. *Thorax* 27: 212 - 218, 1972
- (31) Johnson L.W., Dickstein R.A., Pruehan C.T., Kane P., Potts J.L., Smuljan H., Webb W.R., Eich R.H.: Prophylactic digitalization for coronary artery bypass surgery. *Circulation* 52: 819 - 822, 1976
- (32) Katz R.L., Bigger J.T.: Cardiac arrhythmias during anesthesia and operation. *Anesthesiology* 33: 193, 1970

- (33) Larbig D., Haasig R., Bundschu H.D., Buchesfeld R.G., Laukisch P.G., Ilg R., Girndt J.: Radioimmunchemische Bestimmung von Digoxin, Digoxinderivaten in Serum und Urin bei normaler und eingeschränkter Nierenfunktion. Verh. dtsh. Ges. inn. Med. 80: 1077, 1974
- (34) Lockey E., Longmore D.B., Ross D.N., Sturridge M.F.: Potassium and open-heart surgery. Lancet I: 671 - 675, 1966
- (35) Lossnitzer K.: Hypo- und Hypermagnesiämie aus kardiologischer Sicht. Klin.Wschr. 49: 1153 - 1163, 1971
- (36) Lown B., Black H., Moore F.D.: Digitalis, electrolytes and the surgical patient. Am.J. Cardiol. 6: 309 - 337, 1960
- (37) Maginn R.R., Willman V.L., Cooper T., Hanlon C.R.: Digitalis Tolerance following extracorporeal circulation. Surg. For. 12: 196 - 197, 1971
- (38) Marcus, F.I.: Digitalis pharmacokinetics and metabolism. Amer. J. Med. 58: 452 - 459, 1975
- (39) McMichael J.: The Heart and digitalis. Brit. Med. J.: 2: 73, 1963
- (40) Morrison J., Killip T.: Serum digitalis and arrhythmia in patients undergoing cardiopulmonary bypass. Circulation 47: 341 - 352, 1973
- (41) Oliver C.G., e.a.: Radioimmunoassay for Digoxin-Technic and clinical application. Am. J. of Med. 51: Aug. 1971
- (42) Paschen K., Fuchs C., Hoffmeister H.E., Regensburger D., Koncz J.: Der Kalzium-, Magnesium- und Kaliumhaushalt bei Operationen mit kardiopulmonalem Bypass. Thoraxchirurgie 20: 43 - 50, 1972
- (43) Schwartz L.S., Schwartz S.P.: The effects of digitalis bodies on patients with heart block and congestive heart failure. Progr. Cardiovasc. Dis. 6: 366, 1964
- (44) Schwartz L.S., Schwartz S.P.: Adams-Stokes syndrome during atrial fibrillation with a-v-Block. Am. J. Cardiol 14: 483, 1964
- (45) Seller R.H., Cangiano J., Kim K.E., Mendelsohn S., Brest A.N., Swartz C.: Digitalis toxicity and hypomagnesemia. Am. Heart J. 79: 57 - 68, 1970
- (46) Smith R., Grossman W., Johnson L., Segal H., Collins J., Valen J.: Arrhythmias following cardiac valve replacement. Circulation 15: 1018 - 1023, 1972
- (47) Sims B.A.: Pathogenesis of atrial arrhythmias. Br.Heart J. 34: 336 - 340, 1972
- (48) Staib I.: Zur Pathophysiologie des mechanischen Ileus. Experimentelle Untersuchungen mit besonderer Berücksichtigung des Kreislaufs des intrazellulären Elektrolythaushaltes. Bruns's Beitr. klin. Chir. 212: 351 - 385, 1966
- (49) Staib I.: Intrazelluläre Elektrolytmessungen bei mechanischem Ileus. Fortschritt Med. 85: 245, 1967

- (50) Steines E.: Renal Excretion of Digitalis. Symposium on Digitalis; Oslo, Norway, February 22 - 23, 1973, Gyldendal Norsk Forlag
- (51) Sullivan R., Scheinmann M.M., Hutchinson J.C., Hyatt K.: Clinical significance of Hypomagnesemia in patients undergoing cardiopulmonary bypass. *Circulation* 39 (40), Suppl. III: 198, 1969
- (52) Vasko K.A., De Wall R., Riley A.M.: Hypokalemia. Physiological abnormalities during cardiopulmonary bypass. *Am. Thor. Surg.* 15: 347 -- 353, 1973
- (53) Wacker W.E.C., e.a.: Magnesium metabolism. *N.Eng. J. Med.* 257: 1254, 1957
- (54) Welt L.G., Gitelman H.: Disorders of magnesium metabolism. *D.M.*, May 1965
- (55) Williams J.F., Boyd L.D., Border J.F.: Effect of acute hypoxia and hypercapnic acidosis on the development of acetylcholine-induced arrhythmias. *J.Clin. Invest.* 47: 1885 - 1894, 1968
- (56) Williams J.F., Morrow A.G., Braunwald E.: The incidence and management of medical complications following cardiac operations. *Circulation* 32: 608, 1965
- (57) Yokoyama M., Fujikura I., Yokoyama K., Sakakibaru S.: Transient hypopotassemia and ECG changes following hemodilution perfusion. *Arch. Surg.* 104: 640 - 643, 1972

Lebenslauf

Josef Hertreiter, geboren am 22.5.1952
in Dingolfing, Niederbayern.

Mutter: Philomena Hertreiter, Hausfrau

Vater: Alois Hertreiter, Polizeibeamter

Geschwister: 1 jüngerer Bruder

Eintritt in die Volksschule Trostberg (Kreis
Traunstein) im Herbst 1958;

Übertritt in das Chiemgaugymnasium Traunstein
im Herbst 1962, dort Erwerb des Reifezeugnisses
im Sommer 1971.

Seit dem Wintersemester 1971/72 Medizinstudium
an der Ludwig-Maximilian-Universität München;
Vorphysikum im Sommer 1972; Physikum im Früh-
jahr 1974; 1. Staatsexamen im Frühjahr 1975;
2. Staatsexamen im Frühjahr 1977; 3. Staats-
examen im Mai 1978.

Krankenpflegepraktikum im Kreiskrankenhaus
Trostberg;

Famulatur in der Praxis des Allgemeinarztes
Dr. Julius Übbing, Palling;

Praktisches Jahr: Innere Medizin am Westkranken-
haus Augsburg, Chirurgie an der Chirurgischen
Universitätsklinik München, Radiologie an der
Radiologischen Klinik der Universität München.

